

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DISCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	03-11-2022
L. dz. RN-BM	1238

VIDE

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DISCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodnicząca

prof. dr hab. Agnieszka Haloń



Szczecin 03.11.2022r.

Dr hab. n. med. Elżbieta Dembowska

Zakład Periodontologii

Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. dent. Mateusza Trafalskiego „ Wykorzystanie źródeł światła na bazie półprzewodników w wybranych zastosowaniach medycznych”.

Biorąc pod uwagę ciągły rozwój technologiczny i udoskonalanie konstrukcji urządzeń laserów, można powiedzieć, że badania kliniczne, dokumentujące ich działanie terapeutyczne nie nadążają za tym rozwojem. Dostępne w piśmiennictwie wyniki badań teoretycznych i w mniejszej liczbie badań stosowanych, nadal nie są wystarczające do standardowego stosowania laserów w leczeniu przypadków klinicznych.

Istnieje ogromna potrzeba przeprowadzenia w obszarze medycyny i stomatologii zarówno badań obserwacyjnych, które analizują i opisują przypadki, jak i badań eksperymentalnych, związanych z interwencją badawczą w grupie badanej i badaniem skutków tej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną.

Dlatego podjęty temat przez Doktoranta uważam za w pełni uzasadniony, postępowy poszerzający wiedzę naukową w zakresie klinicznego stosowania światła laserowego.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska lek. dent. Mateusza Trafalskiego, opracowana pod kierunkiem Promotora dr hab. n. med. Kamila Jurczyszyna, stanowi cykl trzech publikacji pełnotekstowych, pierwsza praca jest kazuistyczna a pozostałe dwie oryginalne, napisane w języku angielskim, opublikowane w międzynarodowych czasopismach naukowych, znajdujących się na Liście Filadelfijskiej. Łączna wartość współczynnika oddziaływania (Impact Factor-IF) dla cyklu wymienionych prac wynosi **7,246**. Wspomniane publikacje uzyskały 350 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW). W dwóch publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem, co potwierdza jego główny udział w przeprowadzeniu badań i przygotowaniu publikacji.

Podstawę niniejszej rozprawy doktorskiej stanowi spójny tematycznie cykl publikacji :

1. Treatment of the facial basal cell carcinoma with the use of photodynamic therapy: a case report. Mateusz Trafalski, Klaudia Kazubowska, Kamil Jurczyszyn. Dent Med Probl. 2019 Vol.56 no.1 s.105-110. DOI: 10.17219/dmp/100507. Pkt. MNiSW/KBN=70.
2. Assessment of effects of laser light combining three wavelengths (450, 520 and 640 nm) on temperature increase and depth of tissue lesions in an ex vivo study. Kamil Jurczyszyn, Witold Trzeciakowski, Zdzisław Woźniak, Piotr Ziółkowski, Mateusz Trafalski. Materials 2020 Vol.13 no.23 art.5340. DOI: 10.3390/ma13235340, IF=3,623, Pkt. MNiSW/KBN=140.
3. Application of fractal dimension and texture analysis to evaluate the effectiveness of treatment of a venous lake in the oral mucosa using a 980 nm diode laser – a preliminary study. Mateusz Trafalski, Marcin Kozakiewicz, Kamil Jurczyszyn. Materials 2021 Vol.14 no.15 art.4140. DOI: 10.3390/ma14154140. IF=3,623, Pkt. MNiSW/KBN=140.

We wstępie dysertacji Doktorant opisuje budowę i zasady działania półprzewodników. Ilustracje własnego projektu doskonale wzbogacają ten rozdział. Przedstawił w nim podstawowe informacje na temat promieniowania elektromagnetycznego, zasady i budowę laserów oraz ich podział i zastosowanie w medycynie. Bardzo interesująco z uwzględnieniem optyki tkankowej, zostało opisane oddziaływanie na tkanki promieniowania laserowego. Podano opisano mechanizm działania i podstawowe informacje na temat terapii fotodynamicznej, podkreślając, że aby uzyskać selektywną aktywność cytotoksyczną konieczne jest włączenie 3 elementów: fotouczulacza, światła w zakresie światła widzialnego

lub ultrafioletu oraz tlenu. Nakreślając mechanizm działania fototerapii fotodynamicznej Doktorant opisał cechy fotouczulaczy oraz źródła światła stosowanego w PDT.

Dalej we wstępie Doktorant nawiązał do tematyki drugiej pracy opisując charakterystykę zmian *Venous lake*- jeziorok żylnych, które lokalizują się często na błonie śluzowej jamy ustnej, czerwieni wargowej, brzusznej stronie języka. W jamie ustnej manifestują się jako niebolesne, miękkie, niekrwawiące, dobrze odgraniczone, granatowe lub fioletowe grudki, wykazujące dodatni test diaskopii.

Następnie lek. dent Mateusz Trafalski opisał występowanie i etiologię raka podstawnocomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma), który jest najczęstszym nowotworem skóry i stanowi ok. 80% przypadków raków skóry u człowieka oraz należy do grupy nieczerniakowych nowotworów skóry – (NMSC, ang. nonmelanoma skin cancers). W leczeniu BCC złotym standardem nadal pozostaje leczenie chirurgiczne, ale z uwagi na ograniczenia tej metody w obszarach szczególnie wrażliwych estetycznie dużą rolę odgrywają metody zachowawcze. Zalicza się do nich: terapię fotodynamiczną. Niekiedy ze względów estetycznych nowotwór nie może zostać wycięty z właściwym marginesem, co skutkuje późniejszymi miejscowymi wznowami. W tych przypadkach nieocenioną korzyść dają właśnie metody nieinwazyjne do których należy m.in. PDT z wykorzystaniem kwasu 5-amino lewulinowego (5-ALA). Doktorant poza tym opisał i dokonał analizy geometrii w tym wymiaru fraktalnego. Analiza tekstury pozwala na ilościowe, dokładne i czułe wykrywanie subtelnych zmian w badanych obrazach i zawiera szereg matematycznych technik, służących do ilościowego określania i oceny zmienności przestrzennej intensywności skali szarości pikseli w obrazie cyfrowym.

Celem rozprawy doktorskiej była ocena skuteczności źródeł światła na bazie półprzewodników (w zakresie światła widzialnego oraz bliskiej podczerwieni), w wybranych aplikacjach medycznych.

Założenia rozprawy doktorskiej przedstawiają się następująco:

1. Wykazanie skuteczności terapii fotodynamicznej w przypadku leczenia raka podstawnocomórkowego skóry twarzy z wykorzystaniem źródła światła na bazie lasera półprzewodnikowego.
2. Próba poszukiwania synergizmu (w aspekcie wzrostu temperatury) w oddziaływaniu jednocześnie dwóch oraz trzech długości fali na tkankę w badaniu *ex vivo*.

3. Wykazanie skuteczności lasera półprzewodnikowego 980nm, w leczeniu zmian o typie *venous lake* w kontekście estetyki gojenia, z wykorzystaniem algorytmu analizy tekstur oraz wymiaru fraktalnego.

W pierwszej publikacji oceniono zastosowania terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem lasera półprzewodnikowego, w leczeniu raka podstawnokomórkowego skóry, a także wykorzystanie diagnostyki fotodynamicznej w ocenie skuteczności gojenia zmiany w trakcie leczenia. W opisanym przypadku klinicznym zastosowano laser półprzewodnikowy w zakresie pracy 405 i 630 nm oraz fotouczulacz 5-ALA. W wyniku zastosowania PDT, z wykorzystaniem 5-ALA oraz lasera półprzewodnikowego 630 nm, uzyskano pełne wyleczenie ogniska BCC, zlokalizowanego na skórze twarzy. Ponadto uzyskano wysoce estetyczny wynik terapii. Równocześnie przeprowadzono diagnostykę fotodynamiczną tego obszaru. W trakcie wizyt kontrolnych nie wykazał on ognisk fluorescencji (w kolorze czerwonym), co można interpretować jako brak ognisk nowotworowych w leczonym obszarze.

Moja uwaga: szkoda, że pacjent nie wyraził zgody na badanie histopatologiczne, co podniosłoby walory badawcze pracy. Czyli pozostało jeszcze jedno, ważne zadanie dla Doktoranta : dalsza wnikliwa obserwacja okolicy wyleczonej zmiany u pacjenta.

W drugiej publikacji oceniono pracę lasera półprzewodnikowego, emitującego jednocześnie trzy długości fali (450, 520 i 640 nm) lub dwóch długości w różnych kombinacjach. Jako efekt pracy lasera oceniano wzrost temperatury oraz głębokość wywołanych zmian w tkance, w badaniach *ex vivo*. Innowacyjność tego badania polegała na możliwości łączenia dwóch oraz trzech długości fali w jednej wiązce. Głębokość zmian w tkance oceniana była w badaniu histopatologicznym. Temperatura mierzona była z użyciem kamery termowizyjnej. Wymienione parametry oceniane były w kontekście fali ciągłej oraz pracy impulsowej przy różnym współczynniku wypełnienia. W przypadku zastosowania wiązki składającej się z dwóch fal (450 i 520 nm, wykazano największy przyrost temperatury w funkcji czasu. Natomiast najgłębsze zmiany w tkankach odnotowano podczas naświetlania wiązką o trzech długościach fali (450 + 520 + 640 nm) przy wypełnieniu 50% (1,44 mm), 80% 1,36 mm i 100% (1,43 mm).

Celem trzeciej publikacji była ocena skuteczności leczenia u 23 pacjentów zmian typu *venous lake* na błonie śluzowej jamy ustnej, przy użyciu lasera półprzewodnikowego o długości fali 980 nm. Ocena efektywności leczenia została przeprowadzona z wykorzystaniem analizy

tekstur oraz wymiaru fraktalnego fotografii zmian przed leczeniem, bezpośrednio po leczeniu oraz 12 tygodni po terapii. uzyskano całkowite wygojenie zmian, bez formowania się blizn w 83% przypadków. W kontekście gojenia oceniano wymiar fraktalny zmian i jego zmniejszanie się. Powyższe wyniki potwierdziły skuteczność leczenia zmian VL z wykorzystaniem lasera półprzewodnikowego 980 nm.

Doktorant sformułował 4 wnioski płynące z powyższych prac naukowych:

1. Terapia fotodynamiczna, z wykorzystaniem 5-ALA oraz lasera półprzewodnikowego 630 nm, jest skuteczną metodą leczenia powierzchniowych postaci BCC. Z uwagi na swoją wysoką selektywność w stosunku do komórek nowotworowych, skutkuje bardzo dobrymi efektami kosmetycznymi po zabiegu. Stanowi alternatywę dla innych opcji terapeutycznych, szczególnie w obszarach ważnych w kontekście estetycznym, jakim są głowa i szyja. Pomimo, iż leczenie chirurgiczne nadal pozostaje „złotym standardem” w leczeniu BCC, terapia fotodynamiczna może być również stosowana, jako uzupełnienie innych metod leczniczych, szczególnie u pacjentów, którzy nie akceptują efektów kosmetycznych oferowanych przez klasyczne metody chirurgiczne lub są wykluczeni z leczenia operacyjnego.

2. Wiązka lasera półprzewodnikowego składająca się z dwóch fal o długości 450 i 520 nm, wykazuje synergizm w stosunku przyrostu temperatury w funkcji czasu jak i do maksymalnej temperatury tkanek poddanej jej działaniu (badania ex vivo). Ponadto w trakcie naświetlania wiązką składającą się z trzech fal o długości 450, 520 i 630 nm, obserwuje się największą głębokość zmian zachodzących w tkance w porównaniu do głębokości zmian, jakie wywołują te wiązki użyte osobno. Powyższe badania otwierają nowe perspektywy w chirurgii tkanek miękkich, oferując zastosowanie laserów diodowych o różnych długościach fali w jednej wiązce. Poprzez odpowiedni dobór parametrów wiązki, tego typu urządzenie laserowe może mieć zastosowanie w różnych sytuacjach klinicznych, np. w cięciu tkanek miękkich, leczeniu zmian o podłożu naczyniowym, pobieraniu wycinków tkankowych z tkanek miękkich. Odpowiednia konfiguracja wiązki może wpływać na uzyskanie optymalnych wyników leczenia, jednocześnie minimalizując skutki uboczne oddziaływania lasera z tkankami.

3. Praca w trybie bezkontaktowym lasera półprzewodnikowego 980 nm jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia zmian typu *venous lake* zlokalizowanych na błonie śluzowej

jamy ustnej. Ponadto w kontekście estetyki gojenia tych zmian, laser półprzewodnikowy 980 nm wykazuje się bardzo dobrymi wynikami.

4. Analiza tekstur oraz analiza wymiaru fraktalnego stanowią obiektywną i skuteczną metodą oceny skuteczności leczenia zmian o typie *venous lake* na błonie śluzowej jamy ustnej. Wymiar fraktalny zmian naczyniowych jest istotnie mniejszy niż zdrowej błony śluzowej jamy ustnej, a po 3 miesiącach od zastosowanego leczenia wygojone miejsca nie wykazują statystycznych różnic w wymiarze fraktalnym w porównaniu do prawidłowej błony śluzowej. Zmiany naczyniowe posiadają mniejszy kontrast niż prawidłowa błona śluzowa. Po 3 miesiącach od zastosowanego leczenia wygojone miejsca osiąga cechy tekstur zdrowej błony śluzowej.

Za najbardziej interesujący uważam wniosek 1 i 4, w których wykazano: w pierwszym że terapia fotodynamiczna może być stosowana w leczeniu BCC, jednak twierdzę, że powinny zostać przeprowadzone dalsze badania i opisy przypadków aby umożliwić bezpieczne i standardowe stosowanie tej metody przez klinicystów. Natomiast wniosek 4 jest interesujący ze względu na brak dostępnych, optymalnych narzędzi badawczych oceniających stan powierzchni, np. błony śluzowej jamy ustnej. Uzyskane wyniki wskazują, że analiza fraktalna mogłaby zostać stosowana, jako dobra metodą badawczą, którą można wykorzystać do oceny efektów konkretnie zastosowanego leczenia w schorzeniach jamy ustnej.

Piśmiennictwo, oprócz umieszczonego w pracach, stanowi 90 pozycji dobrze cytowanych. W pracy umieszczono również oświadczenia współautorów, informujące o ich indywidualnym wkładzie w przytoczone prace oraz opinie i zgody Komisji Bioetycznej na prowadzenie badań.

Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę, że w pracy występują drobne błędy stylistyczne i literowe, m.in. na str. 24, 3 wiersz od dołu, powinno być: fotouczulacza, na str.26 drugi wiersz od góry zamiast *barcinoma*, to *carcinoma*. Na str. 30, 5 wiersz od dołu, powinno być *venous*. Wymienione uwagi nie umniejszają wartości merytorycznej przedstawionej mi do oceny dysertacji.

Dokonując oceny pracy doktorskiej lek. dent. Mateusza Trafalskiego, należy stwierdzić, iż jest ona wykonana w oparciu o dobre podstawy naukowe. Założony cel pracy został właściwie sformułowany a uzyskane wyniki badań są miarodajne i są odpowiedzią na postawiony cel pracy.

W związku z powyższym uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa lek. dent. Mateusza Trafalskiego pt.: „ Wykorzystanie źródeł światła na bazie półprzewodników w wybranych zastosowaniach medycznych” spełnia warunki określone w art.187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U.2018 poz.1668). Na tej podstawie przedkładam Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. dent. Mateusza Trafalskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na dużą wartość merytoryczną pracy, potwierdzoną publikacjami w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej o wysokim czynniku oddziaływania (IF=7,246), wnioskuję o przyjęcie pracy z wyróżnieniem.

dr hab. n. med. Elżbieta Dembowska

4043279 Dr hab. n. med. ELŻBIETA DEMBOWSKA
specjalista stomatologii ogólnej
periodontologii i protetyki,
tel. 601 58 44 54